

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS SENYAWA ASAM 2-(3-  
KLOBENZOILOKSI)BENZOAT PADA PROFIL DARAH DAN  
URIN MENCIT (*Mus musculus*)**



**TRI WULANDARI**

**2443010115**

**POGRAM STUDI S1**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2014**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS SENYAWA ASAM 2-(3-  
KLOOROBENZOILOKSID)BENZOAT PADA PROFIL DARAH DAN  
URIN MENCIT (*Mus musculus*)**

**SKRIPSI**

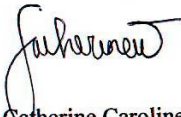
Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan  
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I  
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

**OLEH:  
TRI WULANDARI**

**2443010115**

Telah disetujui pada tanggal 10 Januari 2014 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Catherine Caroline, M. Si., Apt.  
NIK. 241.00.0444

Pembimbing II,



DR. Ratna Megawati, SKG, MFT  
NIK. 241.10.0674

Mengetahui,

Ketua Penguji,



Angelica Kresnamurti, M.Farm., Apt  
NIK. 241.00.0441

**LEMBAR PERSETUJUAN**  
**PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Dari perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Uji Toksisitas Subkronis Senyawa Asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat pada Profil darah dan Urin Mencit (*Mus musculus*)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan persetujuan publikasi Karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 10 Januari 2014



Tri Wulandari

2443010115

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 10 Januari 2014



Tri Wulandari  
2443010115

## Abstrak

### Uji Toksisitas Subkronis Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat pada Profil Darah dan Urin Mencit (*Mus musculus*)

Tri Wulandari

Analgesik adalah senyawa yang dapat mengurangi rasa sakit dari nyeri. Turunan asam salisilat memiliki aktivitas sebagai analgesik, namun turunan asam salisilat sering kali menimbulkan efek samping yaitu iritasi lambung, sehingga perlu dilakukan modifikasi struktur. Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat merupakan hasil modifikasi struktur dari asam salisilat dan 3-klorobenzoilklorida yang telah diuji potensi analgesik ( $ED_{50}$  20,09 mg/kg) dan memiliki data toksisitas akut ( $LD_{50}$  1750 mg/kgBB), sehingga berpotensi dan aman dibanding asam asetilsalisilat, sehingga dalam penelitian ini dilakukan uji toksisitas subkronis mengacu pada *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD 407, 1995). Pengujian tersebut dilakukan selama 28 hari pemberian p.o asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dosis 1,3, 2,6, dan 3,9 mg/20 gBB pada mencit, kemudian dilakukan pengujian hematologi dan urinalisis. Hasil urinalisis asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat tidak berbeda dibanding dengan asam asetilsalisilat, sedangkan parameter hematologi memberikan hasil yang berbeda bermakna ( $p < 0,10$ ) dibanding asam asetilsalisilat pada mencit jantan, namun pada mencit betina ada efek perbaikan apabila pemakaian jangka panjang dihentikan. Dapat disimpulkan senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat relatif aman digunakan secara p.o pada mencit betina.

**Kata Kunci :** Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat, asam asetilsalisilat, toksisitas subkronis, mencit

## *Abstract*

### **Subchronic Toxicity Test of 2-(3-Chlorobenzoyloxy)benzoic Acid on Blood Profile and Urine in Mice (*Mus musculus*)**

Tri Wulandari

Analgesic is substance that can reduce aches and pains. Salicylic acid derivatives have analgesic activity, but salicylic acid derivatives often cause side effects such as gastric irritation, so it is necessary to modify the structure. 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid is a modified structure of salicylic acid and 3-chlorobenzoyl chloride has ED<sub>50</sub> value of 20,09 mg/kg and LD<sub>50</sub> value of 1750 mg/kgBW which means it is less toxic (acute toxicity) than acetylsalicylic acid, so this study observes subchronic toxicity result based on Organization for Economic Cooperation and Development (OECD 407, 1995). The test was conducted for 28 days by oral administration of 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid in dose of 1.3, 2.6 and 3.9 mg/20 gBB in mice, then hematology and urinalysis tests were conducted. The results of urinalysis test of 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid was not different than acetylsalicylic acid, while the hematology parameters give significantly different results ( $p < 0.10$ ) compared to acetylsalicylic acid in male mice, but in female mice there are repair effect if long-term use was stopped. It can be concluded the 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid is relatively safe when administered orally in female mice.

**Keywords :** 2-(3-chlorobenzoyloxy)benzoic acid, acetylsalicylic acid, subchronic toxicity, mice

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul Uji Toksisitas Subkronis Senyawa Asam 2-(3-(klorobenzoiloksi)benzoat dapat terselesaikan. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama pembuatan naskah skripsi ini:

1. Catherina Caroline, S.Si., M.Si. Apt. selaku Pembimbing I dan Dr. Ratna Megawati Widharma, S.KG, MFT. Selaku pembimbing II atas kesabaran untuk meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan, petunjuk, nasehat, dan saran-saran serta motivasi yang membangun untuk terselesaikannya skripsi ini.
2. Angelica Kresnamurti S.Si., M.Si., Apt. dan Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi sebagai Tim Penguji skripsi yang telah memberikan saran dan masukan berharga guna penyempurnaan skripsi ini.
3. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D sebagai Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt., Dra. Siti Surdijati, M.S., Apt., Dr. dr. Endang Isbandiati.,MS., Sp FK., yang juga telah memberikan nasehat dan masukan untuk terselesaikannya skripsi ini.
5. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
6. Stephanie Devi M.Si. Apt. selaku penasehat akademik dalam membimbing, mengarahkan, dan memberi nasehat serta motivasinya.

7. Dosen-dosen dan Staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah dibagi.
8. Kepala Laboratorium Kimia Organik Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi, Kepala Laboratorium Farmasi Kedokteran Angelica Kresnamurti S.Si., M.Si., Apt., Kepala Laboratorium Kimia Analisis Dra. Emi Sukarti, M.Si., Apt.
9. Laboran-laboran: Pak Heri, Mas Rendy, Pak wawan, Pak Samsul, Mbak Tyas, Mbak Retno, Bu Nina, Mbak Mega, Mas Tri yang telah banyak membantu kelancaran proses penelitian, serta doa dan dukungannya.
10. Drh. Rahmat Priyadi atas sumbangsinya dalam analisa dan penyediaan hewan coba.
11. Laboratorium IPA terpadu Universitas Negeri Surabaya yang telah banyak membantu dalam pemakaian alat Spektrofotometri Inframerah.
12. Ibuku tercinta dan keluarga di rumah yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan dan motivasi serta doa.
13. Keluarga Besarku baik yang ada di Kediri maupun di Sidoarjo, terima kasih atas doa dan dukungannya selama ini.
14. Sahabat senasib seperjuangan : Novita dan Nency serta sekaligus partner dalam penelitianku Dewi, Feldy dan Hans terima kasih banyak buat kerjasamanya selama ini atas pengorbanan waktu, tenaga, materi yang tak bisa diperhitungkan satu per-satu demi skripsi ini.
15. Sahabat-sahabatku tersayang : Resty, Nini, Novita, Nency, Putri, Yoland, Yuan, Beti, Irene Kecil, Cathy dan Ceverlyn yang telah banyak mendukung dan memotivasi atas penelitian ini dan terima kasih banyak atas hari-hari yang indah yang kita lewati bersama selama kuliah.



16. Teman-teman angkatan 2010 : wilujeng, mbak rini, ncus, laras, bochel, mbak veny, bulik risty, lila, rhema, della, lana, widya, agatha dan teman-teman lainnya yang tidak bisa disebut satu per-satu. Sukses buat kalian semua.
17. Kakak-kakak angkatan : ce cynthia, kak cecen, ce yuki, ce felda, dan adik-adik angkatan 2011 (Villa, Evi, Fang, Fanny, Meilian, Mega, Ayuma, dkk.), Adik-adik angkatan 2012 (Eka, Ersi, Cynthia, Elena, Priska, Frisna, Mei, Mirah, Asmaul, dkk.) serta angkatan 2013 terima kasih atas doa dan dukungannya.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustakayang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 10 Januari 2014

Tri Wulandari

## DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Hipotesis Penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Tinjauan Tentang Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	6
2.2. Tinjauan Tentang Asam Asetilsalisilat.....	7
2.3. Tinjauan Tentang Uji Kemurnian Senyawa.....	10

2.3.1. Tinjauan Tentang Kromatografi	
Lapis Tipis.....	10
2.3.2. Tinjauan Tentang Titik Leleh.....	10
2.3.3. Tinjauan Tentang Spektrofotometri	
Inframerah.....	11
2.4. Tinjauan Tentang Uji Toksisitas	
Subkronis.....	11
2.5. Tinjauan Tentang Hewan Coba.....	15
2.6. Tinjauan Tentang Skrining Farmakologi.....	16
2.7. Tinjauan Tentang Pengamatan Parameter Klinik..	18
2.7.1. Tinjauan Tentang Pemeriksaan Hematologi.....	18
2.7.2. Tinjauan Tentang Uji Biokimia Darah.....	19
2.7.3. Tinjauan Tentang Pemeriksaan Urin.....	20
2.8. Tinjauan Tentang Darah.....	22

### BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Bahan dan Alat.....	24
3.1.1. Bahan Penelitian.....	24
3.1.2. Alat Penelitian.....	24
3.1.3. Hewan Coba.....	24
3.2. Metode Penelitian.....	25
3.2.1. Uji Kemurnian Senyawa.....	25
3.2.1.1. Uji Kromatografi Lapis Tipis.....	25
3.2.1.2. Uji Titik Leleh.....	26
3.2.1.3. Analisis Senyawa Hasil Sintesis dengan	
Spektrofotometer IR.....	26
3.2.2. Prosedur Kerja Pengujian Toksisitas Subkronis	26

3.2.2.1. Pembuatan Suspensi Senyawa Uji dan Pembanding.....	26
3.2.2.2. Pemberian Dosis Senyawa Uji dan Pembanding.....	27
3.2.2.3. Persiapan Hewan Coba.....	28
3.2.2.4. Uji Toksisitas Subkronis.....	28
3.3. Variabel Penelitian.....	30
3.4. Analisis Statistik.....	30
3.5. Skema Uji Kemurnian Senyawa.....	31
3.6. Skema Kerja Uji Toksisitas Subkronis.....	32
3.7. Skema Uji Pengamatan Fungsional dalam Pengujian Toksisitas Subkronis pada Mencit.....	33
3.8. Tabel Pengamatan Uji <i>Platform</i> Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat pada Mencit.....	34
3.9. Tabel Nol Uji Statistik Analisis Satu Arah Varian ANOVA.....	35

#### BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Uji Kemurnian.....	36
4.1.1. Kromatografi Lapis Tipis.....	36
4.1.2. Titik Leleh.....	37
4.1.3. Analisis Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dengan Spektrofotometer Inframerah.....	38
4.2. Hasil Uji Toksisitas Subkronis.....	40

## BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1.	Kesimpulan.....	60
5.2.	Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA.....		61
LAMPIRAN.....		65

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.3. Uji analitis dan uji Fungsional dalam uji toksisitas subkronis dan uji toksisitas kronis.....	13
3.1. Formula suspensi senyawa uji dan pembanding.....	27
3.7. Pengamatan Uji <i>Platform</i> Senyawa Asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoa pada mencit.....	34
3.8. Tabel Nol Uji Statistik Analisis Satu Arah Varian ANOVA	35
4.1. Hasil uji KLT senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat dengan berbagai macam fase gerak.....	36
4.2. Hasil pemeriksaan titik leleh senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	37
4.3. Karakteristik spektrum inframerah senyawa asam salisilat...	38
4.4. Karakteristik spektrum inframerah dari senyawa asam 2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	39
4.5. Data pengamatan klinis terhadap profil urin secara umum pada mencit jantan.....	51
4.6. Data pengamatan klinis terhadap profil urin secara umum pada mencit betina.....	52
4.7. Data pemeriksaan hematologi pada mencit jantan.....	55
4.8. Data pemeriksaan hematologi pada mencit betina.....	56

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1. Struktur yang Menggambar Senyawa Asam	
2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	7
2.2. Struktur yang Menggambar Senyawa Asam Asetilsalisilat...	9
3.2. Skema uji kemurnian senyawa asam	
2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	31
3.3. Skema kerja uji toksisitas subkronis senyawa asam	
2-(3-kloro benzoiloksi)benzoat.....	32
3.4. Alur pengujian fungsional pada akhir percobaan uji	
toksisitas subkronis pada mencit.....	33
4.1. Spektrum inframerah yang menggambarkan senyawa asam	
salisilat.....	38
4.2. Spektrum inframerah yang menggambarkan senyawa asam	
(2-(3-klorobenzoiloksi)benzoat.....	39
4.3. Grafik penimbangan rata-rata berat badan mencit jantan.....	44
4.4. Grafik penimbangan rata-rata berat badan mencit betina.....	45
4.5. PenampangLambung mencit jantan.....	47
4.6. Penampang lambung mencit jantan.....	48

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Perkembangan Berat Badan pada tiap Minggu Selama 28 hari.....	65
2. Hasil Statistik Perkembangan Berat Badan Mencit Jantan dan Betina.....	69
3. Pengamatan Skrining Farmakologi Senyawa Asam 2-(3-klorometilbenzoiloksi)benzoat.....	95
4. Hasil Statistik Parameter Hematologi pada Mencit Jantan dan Betina sebagai Hasil Evaluasi Toksisitas.....	113